

12

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

21 Numéro de dépôt: 82401697.6

22 Date de dépôt: 20.09.82

51 Int. Cl.³: C 07 D 487/04

A 61 K 31/495, A 61 K 31/535

A 61 K 31/55

/(C07D487/04, 249/00, 239/00)

30 Priorité: 24.09.81 GB 8128875

43 Date de publication de la demande:
06.04.83 Bulletin 83/14

84 Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR IT LI LU NL SE

71 Demandeur: ROUSSEL-UCLAF
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris(FR)

72 Inventeur: Tully, Wilfred Roger
5, Street Peters Road
Cirencester, Glouc.(GB)

72 Inventeur: Westwood, Robert
8, Fernham Road
Faringdon, Oxon(GB)

72 Inventeur: Rowlands, David Alun
Wyke House Crudwell
Malmesbury Wiltshire(GB)

72 Inventeur: Clements-Jewery, Stephen
56, High Street
Blunsdon Nr. Swindon Wiltshire(GB)

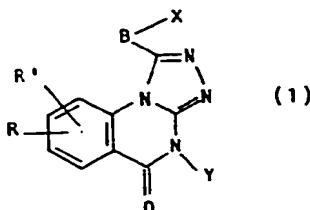
74 Mandataire: Vieillefosse, Jean-Claude et al,
ROUSSEL-UCLAF Boite postale no. 9 111, route de
Noisy
F-93230 Romainville(FR)

USSN 10/075,654 A0000477-01-CFP

BEST AVAILABLE COPY

64 Nouvelles triazoloquinazolones et leurs sels, procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

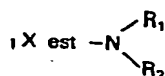
67 L'invention concerne les triazoloquinazolones



où R et R' sont hydrogène, halogène, alcoyle ou alcoxy (1 à 3 carbonnes) et nitro,

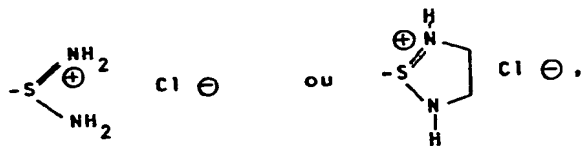
Y est alcoyle (1 à 6 carbonnes), cycloalcoyle (3 à 8 carbonnes), alcényle (2 à 4 carbonnes), aryle ou aralcoyle (6 à 8 carbonnes),

B est CH_3 ou alcoylène $-(\text{CH}_2)_n-$ où n est 1, 2 ou 3,



où R₁ et R₂ sont hydrogène, alcoyle (1 à 6 carbonnes), cycloalcoyle (3 à 8 carbonnes), aryle ou aralcoyle (6 à 8 carbonnes), aminoalcoyle, monoalcoyle ou dialcoylaminoalcoyle (alcoyles de 2 à 4 carbonnes, pipéridinoalcoyle, morpholinoalcoyle ou pipérazinylalcoyle, ou R₁ et R₂ forment avec l'azote un hétérocycle saturé mono ou bicyclique (4 à 8 carbonnes), pouvant porter 1 ou 2 méthyles, ou renfermer un oxygène, un soufre ou un azote qui peut être substitué par alcoyle (1 à 3 carbonnes), hydroxyalcoyle (1 à 3 carbonnes), aryl ou aralcoyle (6 à 8 carbonnes) ou alcoxycarbonyle (2 à 5 carbonnes) ou X est

./...

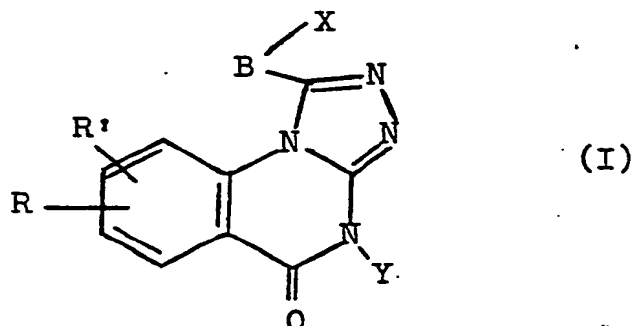


leurs sels avec les acides, leur préparation, leur application comme médicaments notamment antihistaminiques et bronchospasmodiques, les compositions les renfermant et des intermédiaires nouveaux.

Nouvelles triazoloquinazolones et leurs sels, procédé et inter-
médiaires de préparation, leur application comme médicaments et
les compositions les renfermant.

La présente invention concerne de nouvelles triazoloquina-
zolones et leurs sels, ainsi que le procédé de préparation,
l'application à titre de médicaments de ces nouveaux produits,
5 les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires
obtenus.

L'invention a pour objet de nouvelles triazoloquinazolo-
nes, ainsi que leurs sels, caractérisées en ce qu'elles ré-
pondent à la formule générale (I) :

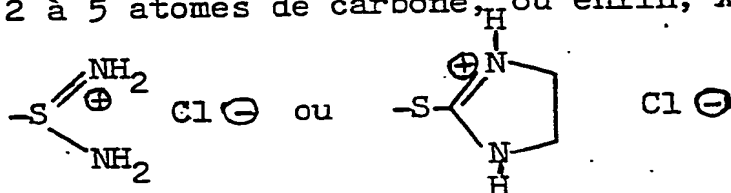


dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent
un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle
renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical alcoxy ren-
fermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical nitro,
15 Y représente ————— un radical alcoyle, liné-

aire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou
 5 aralcoyle renfermant 7 ou 8 atomes de carbone,

B représente un groupement $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ou un radical alcoylène $-(\text{CH}_2)_n-$ dans lequel n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

X représente un groupement $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ -\text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$ dans lequel R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un
 10 groupement alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, un radical aminoalcoyle, monoalcoyl ou dialcoylaminoalcoyle dans lesquels les groupements
 15 alcoyles renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical pipéridinoalcoyle, morpholino-alcoyle ou pipérazinylalcoyle, ou R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, un hétérocycle saturé mono ou bicyclique renfermant de 4 à 8 atomes de carbone pouvant être substitué par 1
 20 ou 2 radicaux méthyle, ou pouvant renfermer en outre un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ledit atome d'azote pouvant être substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical hydroxyalcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de
 25 carbone, par un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou par un radical alcoxy carbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, ou enfin, X représente un radical



30 Dans la formule générale (I) et dans ce qui suit,
 - le terme atome d'halogène désigne par exemple un atome de fluor, de chlore ou de brome et de préférence un atome de chlore ;
 - le terme radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone désigne un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle ;
 35 - le terme radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de car-

bone désigne un radical méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy ;

- le terme radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone désigne par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle ;

- le terme radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone désigne par exemple un radical cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle ;

- le terme radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone désigne par exemple un radical vinyle ou allyle :

- le terme radical aryle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant 7 ou 8 atomes de carbone désigne par exemple un radical phényle, benzyle ou phénéthyle ;

- le terme radical aminoalcoyle désigne par exemple un radical aminoéthyle ;

- le terme radical monoalcoyl ou dicalcoyl-aminoalcoyle dans lesquels les groupements alcoyles renferment de 2 à 4 atomes de carbone, désigne, par exemple, un radical méthylaminoéthyle, diméthylaminoéthyle ;

- le terme radical pipéridinoalcoyle, morpholinoalcoyle ou pipérazinylalcoyle désigne par exemple un radical pipéridinoéthyle, morpholinoéthyle ou pipérazinyléthyle ;

- le terme hétérocycle saturé mono ou bicyclique renfermant de 4 à 8 atomes de carbone pouvant être substitué par 1 ou 2 radicaux méthyle et pouvant renfermer en outre un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote désigne, par exemple, un radical pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexa-hydroazépino, 3-aza bicyclo /3,2,2/nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino, ou un radical morpholino, thiomorpholino ou pipérazin-1-yl ;

- le terme radical hydroxyalcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone désigne par exemple un radical hydroxyméthyle, hydroxyéthyle ou hydroxypropyle ;

- le terme radical alcoxycarbone renfermant de 2 à 5 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical méthoxy ou éthoxy carbonyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phos-

phorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfonique, tels que l'acide méthane sulfonique et arylsulfoniques, tels que l'acide benzène sulfonique.

5 Parmi les produits, objet de l'invention, on peut citer notamment, les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un radical méthyle, un radical méthoxy ou un radical nitro, Y représente un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical allyle, un radical phényle ou benzyle, 15 B représente un radical méthylène ou éthylène, X a la signification déjà indiquée.

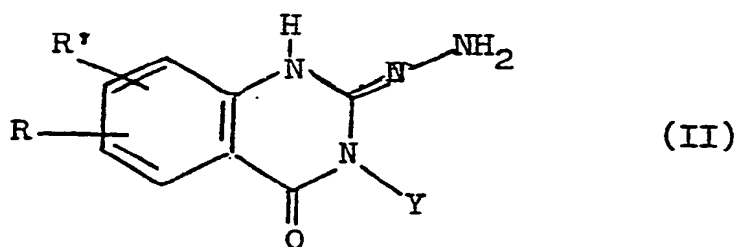
Parmi les produits, objet de l'invention, on retient plus particulièrement les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans 20 ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, B représente un radical méthylène ou éthylène, 25 X représente un groupement amino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, pipéridinoéthylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthyl-pipéridino, morpholino, 30 pipérazin-1-yl méthyl pipérazin-1-yl, hydroxyéthyl-pipérazin-1-yl, phénylpipérazin-1-yl, éthoxycarbonyl pipérazin-1-yl.

Parmi ces derniers, on peut citer, tout particulièrement, les dérivés répondant à la formule générale (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), 35 R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, B représente un radical méthylène, X représente un groupement pyrrolidinyle, pipéridino, 2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydroazépino, 40 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-dimé-

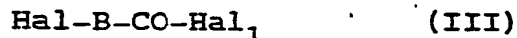
thylpipéridino et notamment :

- La 1-pipéridinométhyl-4-éthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- La 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl/1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- La 1-pipéridinométhyl-4-isopropyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- La 1-pipéridinométhyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- 10 - La 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino) méthyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- La 1-pipéridinométhyl 4-allyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5-(4H) one et ses sels.

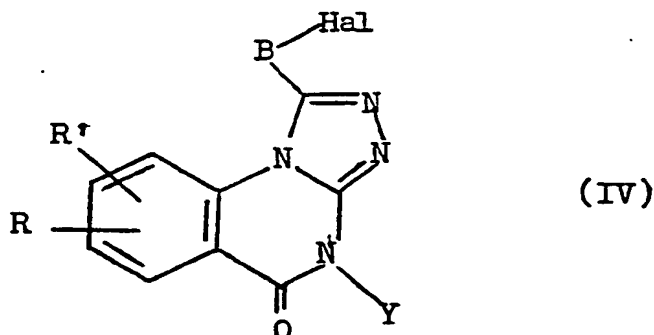
15 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :



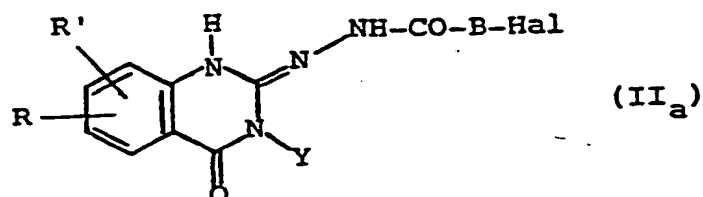
20 dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, avec le dérivé halogéné d'un halogénure d'acyle de formule (III) :



25 dans laquelle Hal et Hal₁ représentent un atome de chlore ou de brome et B a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (IV) :



dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, le cas échéant après avoir isolé puis cyclisé le produit intermédiaire de formule (II_a) :



- 5 dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir le produit de formule (IV) avec un produit de formule (V) :



(V)

- 10 dans laquelle X a la signification déjà indiquée, pour obtenir le produit de formule (I) recherché que l'on peut, le cas échéant, salifier.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est caractérisé en ce que :

- 15 a) la réaction du produit de formule (II) avec le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide et, le cas échéant, en présence d'un agent alcalin;
- b) le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III)
- 20 est le dérivé chloré du chlorure d'acyle;
- c) la cyclisation du produit de formule (II_a) est effectuée par chauffage en présence d'un acide;
- d) la réaction du produit de formule (IV) avec le produit de
- 25 formule (V) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le toluène et, le cas échéant, en présence d'un agent alcalin.

- Selon une variante du procédé de préparation décrit ci-dessus, les produits de formule (I) dans laquelle Y représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, peu-
- 30 vent également être préparés par réduction d'un produit de formule (I) dans laquelle Y représente un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone.

L'agent de réduction est, de préférence, l'hydrogène en présence d'un catalyseur, par exemple le palladium.

- 35 Les sels d'addition avec les acides des produits de

formule (I), peuvent être préparés en faisant réagir lesdits produits de formule (I) avec un acide tel que ceux décrits précédemment, de préférence en quantité équimoléculaire.

L'invention a également pour objet, à titre de produits
5 industriels nouveaux, utiles notamment pour préparer les produits de formule (I), les produits de formule (IV) dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée.

Les produits, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques; ils sont
10 doués notamment de remarquables propriétés antihistaminiques et bronchospasmodiques.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des nouvelles
15 triazoloquinazolones, objet de l'invention, ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet l'application, à titre de médicaments, des nouvelles triazoloquinazolones telles que définies par la formule (I) ainsi que de
20 leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient de préférence, les médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouvelles triazoloquinazolones répondant à la formule (I) dans laquelle R et R', identiques ou
25 différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un radical méthyle, un radical méthoxy ou un radical nitro,

Y représente ————— un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical allyle, un radical phényle ou
30 benzyle,

B représente un radical méthylène ou éthylène,

X a la signification déjà indiquée ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

35 Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient plus particulièrement ceux répondant à la formule (I), caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène,

Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle.
40

phényle ou benzyle,

B représente un radical méthylène ou éthylène,

X représente un groupement amino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino,

5 butylamino, cyclohexylamino, pipéridinoéthylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino, morpholino, pipérazin-1-yl, méthylpipérazin-1-yl, hydroxyéthyl-pipérazin-1-yl, phénylpipérazin-1-yl, éthoxycarbonyl pipérazin-1-yl
10 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces derniers on peut citer tout particulièrement ceux répondant à la formule (I) dans laquelle R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle
15 cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, B représente un radical méthylène, X représente un groupement pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et notamment les dérivés
20 dont les noms suivent :

- la 1-pipéridinométhyl-4-éthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- la 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- 25 - la 1-pipéridinométhyl-4-isopropyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- la 1-pipéridinométhyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H) one et ses sels ;
- la 1-(2, 3, 4,5, 6, 7-hexahydroazepino) méthyl-4-n-butyl
30 /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- la 1-pipéridinométhyl 4-allyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels .

Ces médicaments trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement de l'asthme, de la bronchite et des désordres
35 allergiques.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de 2 mg à 2 g par jour, par voie orale.

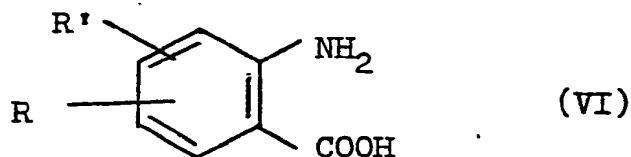
Il est enfin pour objet les compositions pharmaceutiques

sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive, parentérale ou locale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les aérosols; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs, les agents propellants.

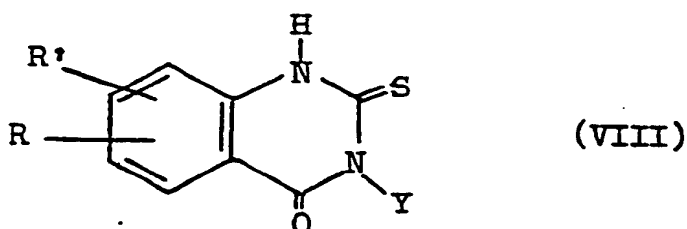
Les produits de la formule (II), lorsqu'ils ne sont pas connus, peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide anthranilique de formule (VI) :



dans laquelle R et R' ont la signification déjà indiquée ou un ester d'alcoyle, avec un isothiocyanate de formule (VII) :



30 dans laquelle Y a la signification déjà indiquée, pour obtenir une thioquinazolin-one de formule (VIII) :



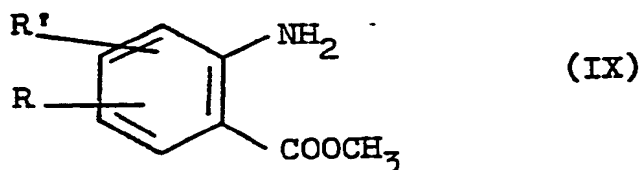
0076199

dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ledit produit avec un hydrate d'hydrazine, pour obtenir le produit de formule (II) recherché.

5 Certains produits de formule (VIII) sont connus ; il en est ainsi par exemple des produits de formule (VIII) dans laquelle R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y un radical méthyle, éthyle ou benzyle (C.A. : 70 11671 r) ou des produits dans les-
quels R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical allyle ou phényle (C.A. : 61, 8307g).

10 De même, certains produits de formule (II) sont connus ; il en est ainsi par exemple des produits de formule II dans lesquels R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle (C.A. : 85, 5681n) ou R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical allyle ou phényle.

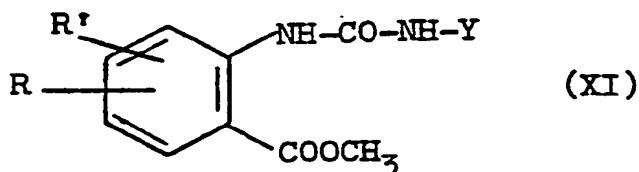
15 Certains produits de formule (II), et notamment ceux dans lesquels le substituant Y représente un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, lorsqu'ils ne sont pas connus, peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un ester d'acide anthra-
20 nilique de formule (IX) :



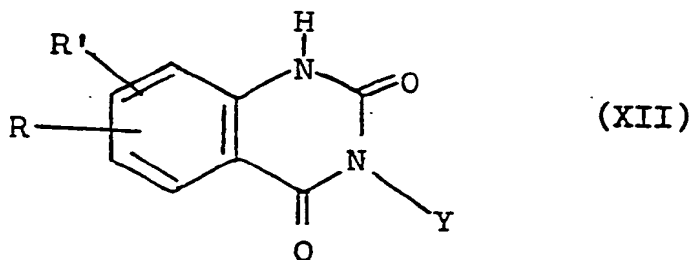
dans laquelle R et R' ont la signification déjà indiquée, avec un isocyanate de formule (X) :



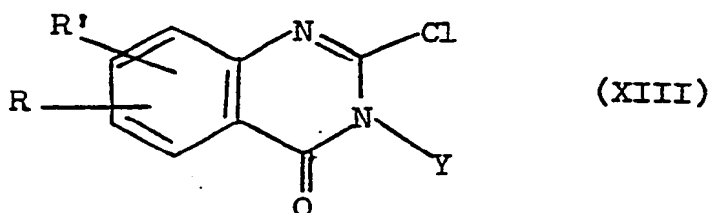
25 dans laquelle Y a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (XI) :



dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, puis cyclise ce dernier par chauffage en milieu acide pour
30 obtenir un produit de formule (XII) :



dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, fait réagir ce dernier avec de l'oxychlorure de phosphore, pour obtenir un produit de formule (XIII) :



dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, puis enfin fait réagir ce dernier avec de l'hydrate d'hydrazine pour obtenir le produit de formule (II) recherché.

Certains produits de formule (XI) sont connus, il en est ainsi par exemple des produits dans lesquels R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical n-propyle ou n-butyle (C.A. : 56, 14283b).

De même, certains produits de formule (XII) sont également connus ; il en est ainsi, par exemple des produits dans lesquels R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical n-propyl ou n-butyl (C.A. : 56, 14283b), un radical isopropyl (C.A. : 70, 4141 q).

Des exemples de préparation des intermédiaires conduisant aux produits de formule II par l'une des deux voies exposées ci-dessus, sont donnés ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Préparation 1 :

A) La 2-hydrazino 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one utilisée comme produit de départ de formule (II) dans les exemples 1 à 18 a été préparée comme indiqué ci-dessous (méthode a).

Stade A : N-(N'-n-propylcarbamoyl) anthranilate de méthyle.

On porte au reflux pendant 17 heures, un mélange de 159 g d'anthranilate de méthyle , 5 cm³ de triéthylamine et 134 g

0076199

d'isocyanate ——— de n-propyle dans 700 cm³ d'éther de pétrole (eb : 60-80°C). On refroidit ensuite le mélange, filtre le précipité, le lave à l'éther de pétrole et le sèche. On obtient 236 g de produit attendu. F = 101,5°-102,5°C.

5 Stade B : 3-n-propylquinazolin-2,4(1H,3H)-dione.

On porte au reflux pendant 3 heures un mélange de 232 g du produit obtenu au stade A et 700 cm³ d'acide chlorhydrique concentré dans 1 litre d'éthanol. On refroidit ensuite le mélange, filtre les cristaux formés, les lave à l'éther et les sèche. On obtient 186 g de produit attendu. F = 188-188,5°C.

10 Stade C : 2-chloro 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one

On chauffe au reflux pendant 2 jours, un mélange de 181 g du produit obtenu au stade A et 1200 cm³ d'oxychlorure de phosphore. On s'assure par chromatographie sur couche mince que le produit de départ a bien totalement disparu. La chromatographie est effectuée de la manière suivante : on prélève un échantillon du mélange réactionnel, le verse dans l'eau, l'y maintient pendant 15 minutes à 0°C puis extrait au chloroforme. La chromatographie est effectuée ensuite sur cet extrait. On évapore ensuite l'excès d'oxychlorure de phosphore du mélange réactionnel à moins de 50°C, verse le mélange résiduel dans un mélange eau-glace sous agitation. On maintient à 0°C pendant 30 minutes puis extrait à environ 0°C au chloroforme. On sèche la phase organique, l'évapore à sec et obtient le produit attendu utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

25 Stade D : 2-hydrazino-3-n-propylquinazolin-4(3H)-one.

On dissout le produit obtenu au stade C dans 800 cm³ d'éthanol renfermant 400 cm³ d'hydrate d'hydrazine puis le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. On ajoute 500 cm³ d'eau, refroidit le mélange, filtre les cristaux formés, les lave à l'eau, les sèche et obtient 158 g de produit attendu. F = 125-128°C.

Spectre IR

Absorption à 761, 1448, 1482, 1568, 1583, 1680, 3320 cm⁻¹.

35 B) En utilisant une méthode analogue à celle utilisée dans la préparation de la 2-hydrazino 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one mais en partant du composé de départ correspondant de formule (IX), on obtient la 2-hydrazino 3-isopropylquinazolin-4(3H)-one avec un rendement de 57%, fondant à 123-124°C.

40 Spectre IR

Absorption à 775, 1315, 1370, 1480, 1585, 1680, 3320 cm^{-1} .

C) En utilisant une méthode analogue dans celle utilisée dans la préparation du 2-hydrazino 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one mais en partant du composé de départ correspondant de formule (IX), on obtient la 3-n-butyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one avec un rendement de 33%.

Spectre IR

Absorption à 770, 1060, 1140, 1480, 1570, 1590, 1680, 3290 cm^{-1} .

Préparation 2 :

- 10 A) 3-benzyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one, utilisée comme produit de départ de formule (II) dans l'exemple 32, a été préparé comme indiqué ci-dessous (méthode b).

Stade A : 3-benzyl 2-thioquinazolin-2,4(1H,3H)-dione.

- 15 On met en suspension 22,5 g d'acide anthranilique dans 300 cm^3 d'éthanol et ajoute 25 g d'isothiocyanate de benzyle. On chauffe le mélange au reflux pendant 4 heures puis refroidit, filtre les cristaux, les lave à l'éther et les sèche et obtient 13,7 g de produit attendu. F = 253-254°C.

Stade B : 3-benzyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one.

- 20 On met en suspension 13,3 g du produit obtenu au stade A dans 160 cm^3 d'éthanol puis ajoute 10 cm^3 d'hydrate d'hydrazine. On chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures, filtre les cristaux formés, les lave à l'éthanol puis à l'éther et les sèche. On obtient 8,4 g de produit. On obtient un second
25 jet de produit en chauffant à nouveau les liqueurs mères, puis en évaporant la solution éthanolique. Les cristaux formés ainsi sont filtrés et séchés. On obtient 1,25 g de produit soit au total 9,65 g. F = 156-158°C.

- 30 B) En utilisant une méthode analogue à celle utilisée dans la préparation de la 3-benzyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one mais en partant du produit de départ correspondant de formule (VI), on a préparé la 3-éthyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one.

Exemple 1 : monohydrate du chlorhydrate de 1-péridinométhyl 4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin 5(4H)-one.

- 35 Stade A : 1-chlorométhyl 4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one.

- 40 On met en suspension 156 g de 2-hydrazino 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one dans 500 cm^3 de diméthylformamide, puis ajoute lentement en refroidissant au bain de glace 90 g de chlorure de chloroacétyle. On chauffe ensuite le mélange au

bain d'eau pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel dans un mélange d'eau, d'acétate d'éthyle et de chlore de méthylène (1-1-0,5). On décante la phase organique, extrait à nouveau la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, les lave à l'eau, les sèche et évapore le solvant. On triture le résidu dans l'éther, le lave à l'éther et le sèche. On obtient 146 g de produit attendu. F = 141-145°C.

Stade B : Monohydrate du chlorhydrate de 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one.

On met en suspension 111 g de produit obtenu au stade A, dans 500 cm³ de toluène puis ajoute 73,6 g de pipéridine. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, verse dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle (1-1), décante, extrait à nouveau la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, les lave à l'eau, les sèche et évapore le solvant. On obtient un produit cristallisé que l'on triture dans l'éther, sèche. On obtient 108,6 g de produit attendu. F = 160-166°C.

Conversion du produit obtenu ci-dessus en hydrate du chlorhydrate.

On dissout 11 g de produit obtenu ci-dessus dans 500 cm³ d'éthanol puis ajoute un mélange d'acide chlorhydrique dans l'éther puis de l'éther. On filtre les cristaux formés et les sèche. On obtient 84,4 g de produit attendu. Un second jet de 20 g de produit attendu a été obtenu à partir de liqueurs mères, puis l'ensemble des cristaux formés (104,4 g) est recristallisé dans l'éthanol par addition d'éther. On filtre les cristaux, les lave à l'éther et les sèche à 70°C. On laisse ensuite le produit s'hydrater à l'air. On obtient finalement 100,6 g de produit attendu. F = 210-216°C.

Exemples 2 à 42

Stade A :

En utilisant une méthode analogue à celle décrite au stade A de l'exemple 1 et en partant du produit de départ correspondant de formule (II), on prépare les produits suivants de formule (IV) dans laquelle Hal représente un atome de chlore, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Dans les tableaux I et II ci-dessous, "méthode a" indique que le produit correspondant de formule (II) a été préparé à partir d'un produit de formule (IX) comme décrit dans la préparation 1 et "méthode b"

indique que le produit correspondant de formule (II) a été
préparé à partir d'un produit de formule (VI) comme décrit dans
la préparation 2. La 4-allyl 1-(2-chloroéthyl) /1,2,4/ triazolo
/4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one préparée au stade A de l'exemple
5 35, a été également préparée comme indiqué ci-dessous, cette
préparation étant indiquée dans le tableau 1 comme étant la
"méthode d".

Stade A : 3-allyl 2-/2-(3-chloropropionyl) hydrazino/ quinazo-
lin-4(3H)-one.

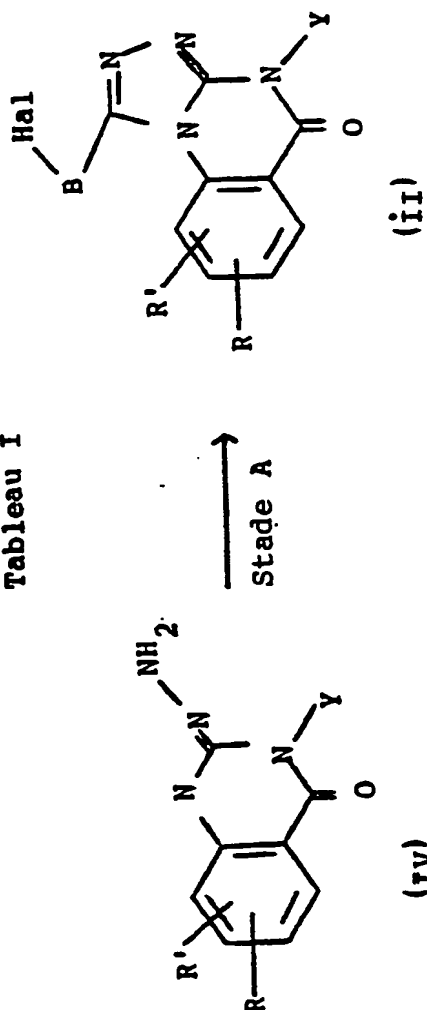
10 On ajoute à un mélange de 4,50 g de 3-allyl 2-hydrazino-
quinazolin-4(3H)-one et 5,75 g de carbonate de potassium anhy-
dre dans 100 cm³ de chloroforme, à température ambiante, 2,91 g
de chlorure de 3-chloropropionyl. Un précipité apparaît immé-
diatement et après 1 heure, on ajoute 50 cm³ d'eau sous agita-
15 tion pour dissoudre le carbonate de potassium. On filtre, lave
les cristaux formés à l'eau puis à l'éther, les recristallise
dans l'éthanol, les sèche à 80°C et obtient 5,79 g de produit
attendu. F = 151-153°C.

Stade B : 4-allyl 1-(2-chloroéthyl) /1,2,4/ triazolo /4,3-a/
20 quinazolin-5(4H)-one.

On porte au reflux pendant 17 heures un mélange de 5,3 g
de produit obtenu au stade A, et 10 mg d'hydrate d'acide para-
toluène sulfonique dans 300 cm³ d'éthanol. On évapore ensuite
le solvant, dissout l'huile résiduelle dans le chlorure de mé-
25 thylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On purifie le
produit obtenu par chromatographie sur silice en éluant au
chlorure de méthylène à 1% de méthanol. On recristallise le
produit obtenu dans l'éthanol. On obtient 2,625 g de produit
attendu. F = 142,5-144°C.

0076199

Tableau I



Ex	R	R'	B	Y	méthode	Rendement %	Solvant de recristallisation	IR cm ⁻¹
1-18	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	a	74	EtOAc	756, 1497, 1569, 1618, 1686
19-20	H	H	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	a	65	EtOAc	765, 1275, 1460, 1500, 1570, 1610, 1623, 1695
21-22	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	b	67	EtOAc	760, 1300, 1500, 1570, 1605, 1620, 1695
23-28, 36, 37	H	H	CH ₂	-CH ₃	b	52	EtOAc/CHCl ₃	760, 1500, 1567, 1603, 1621, 1682
29-30	H	H	CH ₂	-C ₂ H ₅	b	78	EtOAc	751, 1298, 1490, 1552, 1691
31	H	H	CH ₂		b	43	EtOAc/Et ₂ O	
32	H	H	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{allyl} \end{array}$	b	79	EtOAc/Et ₂ O	765, 1490, 1565, 1600, 1615, 1685
33-34	H	H	CH ₂	allyl	b	78	EtOAc/Et ₂ O	
35	H	H	(CH ₂) ₂	allyl	b+d	53	EtOH	755, 1498, 1574, 1615, 1675

Tableau I (suite)

Ex	R	R'	B	Y	méthode	Rendement %	Solvant de recristallisation	IR cm ⁻¹
38	8-Cl	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	b	70	EtOAc	848, 1292, 1494, 1557, 1591, 1612, 1690
39	7-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	a	69	EtOAc/Et ₂ O	815, 1487, 1563, 1605, 1694
40	8-Cl	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	a	75	EtOAc/Et ₂ O	850, 1495, 1592, 1613, 1690
41	7-Cl	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	a	71	EtOAc	810, 1254, 1490, 1559, 1593 1605, 1685
42	7-Me	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	b	65	EtOAc	809, 1503, 1566, 1686

0076199

Stade B :

En utilisant une méthode analogue à celle utilisée au stade B de l'exemple 1 et en utilisant au départ des composés correspondants de formule (IV), on obtient les produits de formule (I) figurant aux exemples 1 à 35 et 38 à 42 comme indiqué dans le tableau II ci-dessous.

Le produit de l'exemple 37 a été préparé comme indiqué ci-après.

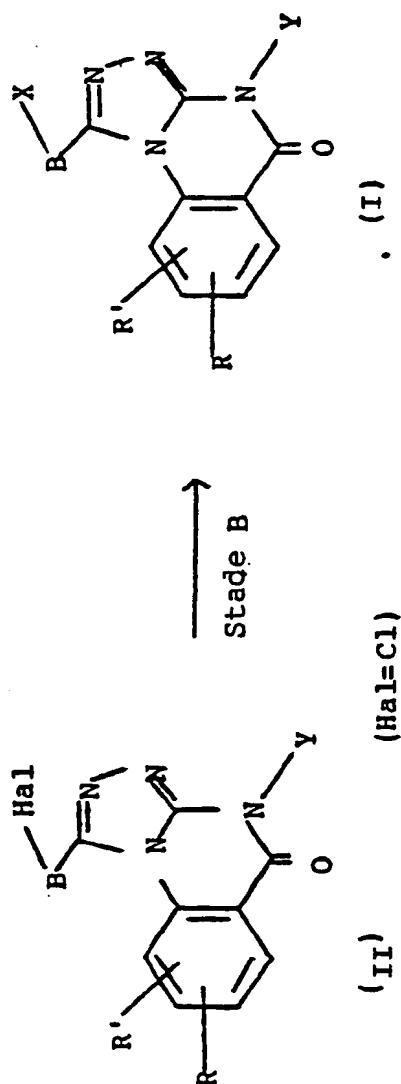
On chauffe au reflux pendant 16 heures un mélange de 1,5 g de 1-chlorométhyl 4-méthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one et 0,7 g d'imidazolidinethione dans 30 cm³ d'acétone. Le produit cristallisé formé est filtré, lavé à l'acétone et séché. On obtient 1,95 g de produit (F = 245-250°C avec décomposition), que l'on recristallise dans un mélange méthanol-éther.

Le produit de l'exemple 36 a été préparé de manière analogue à celle du produit de l'exemple 37.

Les microanalyses des composés de formule (I) préparés dans les exemples 1 à 42, sont donnés dans le tableau III ci-après.

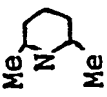

0076199

Tableau II



Ex	R	R'	B	Y	X	Rend. %	Solvant de recristallisation	IR cm ⁻¹
1	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	.HCl	67	MeOH/Et ₂ O	761, 1503, 1587, 1623, 1696, 2400-2700, 3300-3600
2	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	NEt ₂ .HCl	61	EtOH/Et ₂ O	759, 1420, 1578, 1618, 1690, 2200-2600, 3300-3600
3	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	.2HCl	46	EtOH/Et ₂ O	757, 1499, 1571, 1692, 2300-2700, 3200-3600
4	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	.HCl	64	EtOH/Et ₂ O	758, 1497, 1576, 1685, 2300-2700, 3100-3600
5	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	.HCl	67	EtOH/Et ₂ O	758, 1498, 1572, 1700, 2400-2700, 3200-3650
6	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	.N-Ph .HCl	51	EtOH/Et ₂ O	755, 1496, 1566, 1679, 2300-2600, 3300-3600
7	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	.HCl	42	EtOH/Et ₂ O	756, 1496, 1572, 1699, 2500-2800
8	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	.HCl	50	EtOH/Et ₂ O	757, 1070, 1512, 1620, 1663, 1723, 2000-2700, 3300-3600

Tableau II (suite)

Ex	R	R'	B	Y	X	Rendt. %	Solvant de recristallisation	IR cm ⁻¹
9	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 .HCl	20	EtOH/Et ₂ O	751, 1462, 1511, 1576, 1680, 2000-2500
10	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	NH nPr.HCl	74	EtOH/Et ₂ O	765, 1280, 1515, 1580, 1620, 1670, 1730, 2360-2840, 3380-3560
11	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 .HCl	79	EtOH/Et ₂ O	760, 1505, 1585, 1625, 1665, 1705, 1730, 2400-2900, 3300-3600
12	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	NH nBu.HCl	75	EtOH/Et ₂ O	760, 1505, 1580, 1605, 1625, 1702, 2500-2850, 3320-3600
13	H	H	CH ₂	-(CH ₂)CH ₃	N(1soPr) ₂ .HCl	45	EtOH/Et ₂ O	751, 1505, 1583, 1600, 1615, 1690, 2400-2700, 3200-3650
14	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	N(nBu) ₂ .HCl	61	EtOH/Et ₂ O	760, 1505, 1575, 1605, 1625, 1690, 2300-2500, 3300-3500
15	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	N(1soBu) ₂ .HCl		EtOH/Et ₂ O	756, 1266, 1503, 1574, 1600, 1615, 1690, 2360-2800, 3300-3600
16	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ -N.2HCl	79	EtOH/Et ₂ O	765, 1290, 1590, 1625, 1670, 1695, 1725, 2500-2800, 3300-3550
17	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	NMe ₂ .HCl	76	EtOH/Et ₂ O	765, 1370, 1480, 1515, 1575, 1615, 1665, 1725
18	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	NO 2HCl	73	EtOH/Et ₂ O	760, 1075, 1515, 1610, 1645, 1700, 2000-2500, 3300-3550
19	H	H	CH ₂	-CHCH ₃	N.HCl	65	EtOH/Et ₂ O	760, 1285, 1460, 1500, 1570, 1620, 1650, 1705, 2100-2700, 3300-3550

0076199

Tableau II (suite)

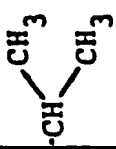











Ex	R	R'	B	Y	X	Rendt. %	Solvant de recristallisation	IR cm ⁻¹
20	H	H	CH ₂		 .HCl	71	EtOH/Et ₂ O	765, 1295, 1420, 1495, 1575, 1605, 1620, 1700, 2500-2700, 3300-3550
21	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃		72	EtOH/Et ₂ O	761, 1281, 1612, 1712, 2200- 2750, 3250-3600
22	H	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	 .HCl	60	EtOH/Et ₂ O	765, 1080, 1285, 1580, 1620, 1655, 1720, 2200-2700, 3200-3550
23	H	H	CH ₂	·CH ₃	 .HCl	64	EtOH/Et ₂ O	760, 1507, 1573, 1608, 1622, 1692, 2350-2700, 3200-3600
24	H	H	CH ₂	·CH ₃	 .O.HCl	73	EtOH/Et ₂ O	759, 1505, 1572, 1621, 1701, 2350-2700, 3200-3600
25	H	H	CH ₂	·CH ₃	 NCO ₂ Et.2HCl	70	EtOH/Et ₂ O	760, 1238, 1434, 1486, 1575, 1618, 1690, 2100-2500, 3200-3550
26	H	H	CH ₂	·CH ₃	NEt ₂ .HCl	63	EtOH/Et ₂ O	759, 1503, 1574, 1620, 1683, 2400-2750, 3300-3600
27	H	H	CH ₂	·CH ₃	 NMe.HCl	68	EtOH/Et ₂ O	760, 1506, 1618, 1676, 2350- 2750, 3200-3600
28	H	H	CH ₂	·CH ₃	 NCH ₂ CH ₂ OH.HCl	70	EtOH/Et ₂ O	754, 1294, 1618, 1673, 1718, 2200-2700, 3200-3600
29	H	H	CH ₂	·C ₂ H ₅	 2HCl	75	EtOH/Et ₂ O	
30	H	H	CH ₂	·C ₂ H ₅	NEt ₂ 2HCl	67	EtOH/Et ₂ O	
31	H	H	CH ₂		 .HCl	86	EtOH/Et ₂ O	760, 1500, 1556, 1698, 2400- 2700, 3200-3600

Tableau II (suite)






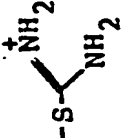
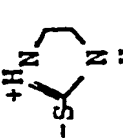




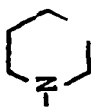
Ex	R	R'	B	Y	X	Rendt. %	Solvant de recristallisation	IR cm ⁻¹
32	H	H	CH ₂	-CH ₂ - 	 ·HCl	75	EtOH/Et ₂ O	760, 1500, 1556, 1696, 2350-2700, 3300-3500
33	H	H	CH ₂	allyl	 ·HCl	53	EtOH/Et ₂ O	757, 1271, 1490, 1574, 1600, 1615, 1690, 2360-2700, 2950, 3300-3620
34	H	H	CH ₂	allyl	 ·HCl	79	EtOH/Et ₂ O	755, 1495, 1570, 1595, 1615, 1690, 2500-2750, 3300-3600
35	H	H	(CH ₂) ₂	allyl	 ·HCl	32	EtOH/Et ₂ O	755, 1493, 1593, 1598, 1615, 1704, 2500-2750, 3200-3700
36	H	H	CH ₂	-CH ₃	 Cl	72	Et ₂ CO	760, 1502, 1580, 1625, 1690, 2600-3550
37	H	H	CH ₂	-CH ₃	 Cl	92	EtOH/Et ₂ O	760, 1500, 1576, 1596, 1621, 1697, 2600-3500
38	8-Cl	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	 ·HCl	77	EtOH	1478, 1592, 1610, 1687, 2360- 2660br, 3340-3600br
39	7-Cl	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	 ·HCl	83	EtOH/Et ₂ O	816, 1240, 1486, 1560, 1608, 1695, 2700-2240br, 3660-3330br
40	8-Cl	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 ·HCl	77	EtOH	1475, 1590, 1610, 1683, 2360- 2660br, 3300-3600br
41	7-Cl	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 ·HCl	58	EtOH/Et ₂ O	815, 1484, 1570, 1598, 1610, 1690, 2200-2500br, 3300-3600br
42	7-Me	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	 ·HCl	61	EtOH/Et ₂ O	1418, 1603, 1654, 1711, 2200-2750br, 3300-3500br

Tableau III

ANALYSES

Exemples	F. °C	Formule	P.Mol. (incl. H ₂ O)	molés H ₂ O	CALCULÉ			TROUVÉ				
					%C	%H	%N	%Cl	%C	%H	%N	%Cl
1	211-14	C ₁₈ H ₂₄ N ₅ OC1	379.9	1.0	56.91	6.90	18.43	9.93	56.90	6.90	18.62	9.63
2	178-82	C ₁₇ H ₂₄ N ₅ OC1	358.9	0.5	56.90	7.02	19.51	9.88	56.97	6.99	19.66	10.25
3	225-30	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ OC1 ₂	462.9	2.75	46.71	6.86	18.16	15.32	46.76	6.84	18.33	15.43
4	228-32	C ₁₇ H ₂₂ N ₅ OC1	365.9	1.0	55.81	6.61	19.14	9.69	55.29	6.66	18.97	9.64
5	196-200	C ₁₉ H ₂₆ N ₅ OC1	393.9	1.0	57.93	7.16	17.78	9.00	57.92	7.17	17.89	8.98
6	225-32	C ₂₃ H ₂₇ N ₆ OC1	452.5	0.75	61.06	6.35	18.57	7.83	61.03	6.54	18.26	7.54
7	212-6	C ₂₁ H ₂₈ N ₅ OC1	401.9	-	62.75	7.02	17.42	8.82	62.71	7.01	17.38	8.92
8	215-20	C ₂₀ H ₂₈ N ₅ OC1										
9	228-30	C ₂₀ H ₂₈ N ₅ OC1										
10	225-228	C ₁₆ H ₂₂ N ₅ OC1	335.8	-	57.22	6.60	20.85	10.56	57.20	6.62	20.85	10.56
11	210-215	C ₁₉ H ₂₆ N ₅ OC1	403.4	0.75	59.54	7.37	17.36	8.79	59.52	7.39	17.24	8.92
12	216-219	C ₁₇ H ₂₄ N ₅ OC1	367.9	1.0	55.50	7.12	19.04	9.64	55.21	7.09	18.88	9.55
13	158-163	C ₁₉ H ₂₈ N ₅ OC1	377.9	-	60.39	7.47	18.53	9.38	60.54	7.50	18.62	9.46
14	150-154	C ₂₁ H ₃₂ N ₅ OC1										
15	112-17	C ₂₁ H ₃₂ N ₅ OC1	406.0	-	62.13	7.95	17.25	8.73	61.89	7.90	17.41	8.77
16	141-44	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ OC1 ₂	477.4	2.0	50.31	7.18	17.60		50.03	7.24	17.55	
17	203-06	C ₁₅ H ₂₀ N ₅ OC1	344.3	1.25	52.32	6.59	20.34	10.30	52.34	6.53	20.28	10.37
18	199-202	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₂ Cl ₂	400.3	-	51.01	5.79	17.49	17.71	51.03	5.84	17.42	17.36

Tableau III (suite)

Exemples	F. °C.	Formule	P.Mol. (incl. H ₂ O)	moles H ₂ O	CALCULE			TROUVE				
					%C	%H	%N	%C	%H	%N		
19	151-154	C ₁₈ H ₂₄ N ₅ OCl	379.9	1.0	56.91	6.90	18.43	9.33	57.17	6.85	18.58	9.40
20	144-145.5	C ₁₉ H ₂₆ N ₅ OCl	389.4	0.75	58.60	7.12	17.98	9.10	58.51	7.21	17.41	9.39
21	156-156.5	C ₁₉ H ₂₆ N ₅ OCl	339.4	-	67.23	7.42	20.63		67.29	7.41	20.67	
22	122-126	C ₂₀ H ₂₉ N ₅ OCl ₂	439.9	0.75	54.61	6.99	15.92	16.12	54.68	6.89	15.94	15.72
23	236-40	C ₁₆ H ₂₀ N ₅ OCl	338.3	0.25	56.80	6.11	20.70	10.48	56.85	6.07	20.59	10.65
24	225-28	C ₁₅ H ₁₈ N ₅ O ₂ Cl	335.8	-	53.65	5.40	20.86	10.56	53.54	5.40	20.67	10.44
25	175-80	C ₁₈ H ₂₄ N ₆ OCl ₂	461.4	1.0	46.85	5.64	18.22	15.40	46.66	5.61	18.16	15.38
26	210-12	C ₁₅ H ₂₀ N ₅ OCl	321.8	-	55.99	6.22	21.77	11.04	55.76	6.28	21.54	10.94
27	290-92	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ OCl	366.9	1.0	52.38	6.32	22.91	9.66	52.20	6.02	22.75	9.87
28	301-03	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ O ₂ Cl ₂	396.9	1.0	51.45	6.35	21.18	8.93	51.25	6.29	21.21	9.07
29	180-85	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ OCl ₂	402.3	1.0	50.76	6.26	17.41	17.63	50.97	6.12	17.35	17.53
30	158-60	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ OCl ₂	381.3	0.5	50.40	6.08	18.60	18.37	50.03	6.18	18.27	18.03
31	233-38	C ₂₃ H ₂₈ N ₅ OCl	441.0	1.0 C ₂ H ₅ OH	62.51	6.39	15.85	8.02	62.41	6.33	15.85	8.20
32	223-36	C ₂₄ H ₃₀ N ₅ OCl	456.0	1.0 C ₂ H ₅ OH	63.22	6.63	15.36	7.77	63.00	6.47	15.47	7.86
33	208-209	C ₁₈ H ₂₂ N ₅ OCl	377.9	1.0	57.22	6.40	18.53	9.38	57.08	6.28	18.79	9.51
34	172-74	C ₁₉ H ₂₄ N ₅ OCl	391.9	1.0	58.23	6.69	17.87	9.05	58.35	6.73	18.04	9.32
35	228-34	C ₁₉ H ₂₄ N ₅ OCl	391.9	1.0	58.23	6.69	17.87	9.05	58.54	6.65	17.77	9.14
36	227-30	C ₁₂ H ₁₃ N ₆ SOCl	324.8	1.0	42.04	4.38	24.53	10.36	42.43	4.29	24.61	10.44
37	245-50	C ₁₄ H ₁₅ N ₆ OSCl	377.	1.5	44.50	4.80	22.24	9.33	44.71	4.51	22.23	9.38

Tableau III (suite)

Exemples	F. °C	Formule	P.Mol. (incl. H ₂ O)	moles H ₂ O	CALCULE			TROUVE				
					%C	%H	%N	%Cl	%C	%H	%N	%Cl
38	188-95	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ OCl ₂	410.4		55.61	6.14	17.07	17.28	55.74	6.10	17.27	17.21
39	193-200	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ OCl ₂	410.4		55.61	6.14	17.07	17.28	55.58	6.10	17.23	17.49
40	281-87	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ OCl ₂	414.1	1.0	52.18	6.09	16.90	17.11	52.26	6.04	17.12	17.19
41	200-01	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ OCl ₂	396.3		54.55	5.85	17.67	17.89	54.60	5.84	17.79	17.90
42	227-29	C ₂₀ H ₂₉ N ₅ OCl ₂	444.4	1.0	54.05	7.03	15.75	15.96	54.05	6.89	15.83	15.90

Exemple 43 : Monohydrate du chlorhydrate de 1-pipéridinométhyl 4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one.

On met en suspension de 5 g de 4-allyl 1-piridinométhyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one (préparé dans l'exemple 33) dans 300 cm³ d'un mélange chloroforme-éthanol (1-1) et ajoute 500 mg de palladium à 5% sur charbon. On maintient le mélange résultant pendant 1 heure et demie sous hydrogène jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. On filtre le mélange, évapore le solvant et obtient 4,3 g de produit attendu brut. On transforme ce produit en monohydrate du chlorhydrate comme décrit dans l'exemple 1. Le produit ainsi obtenu a le même point de fusion que le produit obtenu à l'exemple 1.

Exemples de compositions pharmaceutiques.

Exemple 44 :

On a préparé des comprimés ayant la formulation suivante :

- Produit de l'exemple 1	15 mg
- Excipient q.s. pour un comprimé	100 mg

(Détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 45 :

On a préparé des aérosols délivrant par dose :

- Produit de l'exemple 1	2 mg
- Emulsifiant	0,15mg
- Propulseur	50 mg

Exemple 46 :

On a préparé un sirop ayant la formulation suivante :

- Produit de l'exemple 1	0,3mg
- Excipient aromatisant q.s.p.	100 ml.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A) Action sur le bronchospasme provoqué par l'histamine chez le cobaye (test A).

On opère suivant la méthode de Konzett et Rossler /Arch. exp. Path. Pharmacol. 1195, 71 (1940)/.

On utilise des cobayes mâles Dunkin Hartley pesant de 350 à 650 g, anesthésiés par voie intrapéritonéale par de l'uréthane (7 ml/kg d'une solution à 25% dans l'eau distillée).

On opère comme décrit par Konzett et Rossler, à l'aide d'une pompe injectant des doses d'air de 8 cm³ à raison de 52

les poumons d'environ 10 cm d'eau.

On mesure la pression sanguine dans l'artère carotide droite.

La substance à tester est administrée par la veine jugulaire gauche, le rinçage du dispositif étant assuré par 0,1 cm³ d'une solution à 0,9% de chlorure de sodium dans l'eau distillée. La substance à tester est administrée immédiatement avant l'histamine qui est utilisée comme agoniste.

On enregistre les variations respiratoires.

Les résultats figurant dans le tableau ci-après expriment la dose efficace de chaque produit, requise pour réduire de 50% la constriction induite par l'histamine.

B) Mesure de la résistance respiratoire (test B).

On utilise des cobayes mâles Dunkin-Hartley pesant de 400 à 650 g, anesthésiés par une combinaison d'Hypnorm (1 ml/kg i.m) et de Valium (5 mg/kg i.p) et dont la trachée est intubée.

La substance à tester est administrée par la veine jugulaire droite et la pression sanguine est mesurée dans l'artère carotide gauche.

Les animaux sont ventilés à raison de 6 à 8 cm³ d'air par injection et une différence de pression de 10 à 12 cm d'eau est obtenue. 40 à 50 injections d'air par minute sont réalisées.

Les animaux sont traités au départ par voie intraveineuse par une dose de 4 mg/kg, de manière à obtenir une paralysie des muscles respiratoires.

L'air injecté est enrichi en oxygène.

La résistance respiratoire est mesurée par la méthode de Clay et Hughes. J. Physiol. 308, 427-437 (1980).

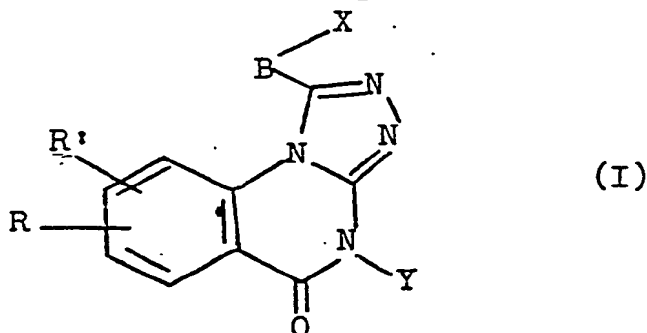
L'administration du produit à tester et l'analyse des résultats sont effectuées comme décrit au test A).

Les résultats figurant dans le tableau ci-après, montrent la dose efficace de chaque produit, nécessaire pour réduire de 50% la résistance induite par l'histamine.

Produit de l'exemple	Test A DE ₅₀ (mg/kg)	Test B DE ₅₀ (mg/kg)
1	0,12	
2		0,50
3	5,28	
4	2,0	
5	0,096	0,3
6	5,0	
7	0,33	
8	1,0	
10	1,97	
11	1,8	
12	1,3	
14	2,9	
19	0,185	
20	0,8	
21	0,11	0,15
22	0,84	
23	>1	1,0
24	2,76	1,8
25	5,0	3,5
26	3,75	1,0
27		0,8
29	0,35	0,5
30		1,0
31	0,58	
33	0,31	

Revendications :

1. - Nouvelles triazoloquinazolones, ainsi que leurs sels, caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical nitro,

Y représente ————— un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant 7 ou 8 atomes de carbone,

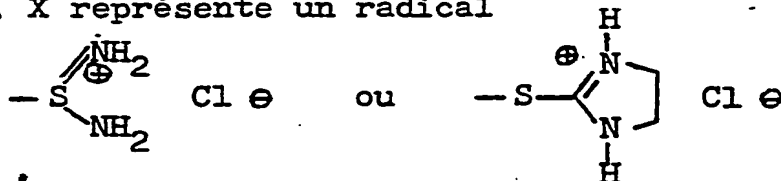
B représente un groupement $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ou un

radical alcoylène $-(\text{CH}_2)_n-$ dans lequel n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

X représente un groupement $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \text{N} \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$ dans lequel R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un

groupement alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, un radical aminoalcoyle, monoalcoyl ou dialcoylaminoalcoyle dans lesquels les groupements alcoyles renferment de 2 à 4 atomes de carbone, un radical pipéridinoalcoyle, morpholinoalcoyle ou pipérazinylalcoyle ou R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un hétérocycle saturé mono ou bicyclique renfermant de 4 à 8 atomes de carbone pouvant être substitué par 1 ou 2 radicaux

soufre et d'azote, ledit atome d'azote pouvant être substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical hydroxyalcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, ou
 5 par un radical alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, ou enfin, X représente un radical



2. - Dérivés répondant à la formule générale (I) de la revendication 1, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans
 10 ladite formule (I), R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un radical méthyle, un radical méthoxy ou un radical nitro,

Y représente _____ un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical
 15 cyclohexyle, un radical allyle, un radical phényle ou benzyle
 B représente un radical méthylène ou éthylène,
 X a la signification déjà indiquée.

3. - Dérivés répondant à la formule générale (I) de la revendication 1, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans
 20 ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène
 Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle,

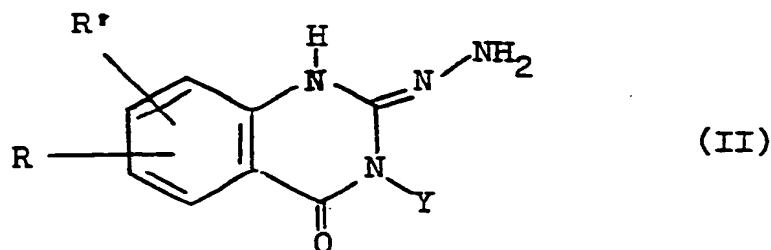
B représente un radical méthylène ou éthylène,
 25 X représente un groupement amino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, pipéridinoéthylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonane
 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthyl-pipéridino, morpholino,
 30 pipérazin-1-yl, méthyl pipérazin-1-yl, hydroxyéthyl-pipérazin-1-yl, phénylpipérazin-1-yl, éthoxy carbonyl pipérazin-1-yl.

4. - Dérivés répondant à la formule générale (I) de la revendication 1, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans
 35 ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène,
 Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle,

B représente un radical méthylène,

X représente un groupement pyrrolidinyle, pipéridino, 2, 3,4, 5, 6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino.

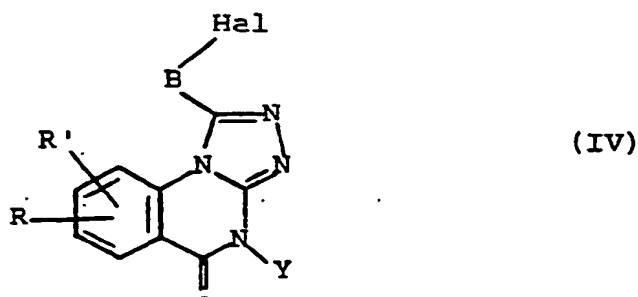
- 5 5. - La 1-pipéridinométhyl-4-éthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
6. - La 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
7. - La 1-pipéridinométhyl-4-isopropyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
- 10 8. - La 1-pipéridinométhyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
9. - La 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino) méthyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
- 15 10. - La 1-pipéridinométhyl-4-allyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
11. - Procédé de préparation des nouvelles triazoloquinazolones telles que définies à la revendication 1, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :
- 20



dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, avec le dérivé halogéné d'un halogénure d'acyle de formule (III) :

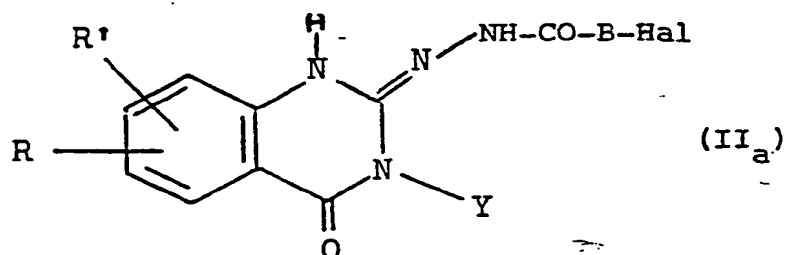


dans laquelle Hal et Hal₁ représentent un atome de chlore ou de brome et B a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (IV) :



0076199

dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, le cas échéant, après avoir isolé puis cyclisé le produit intermédiaire de formule (II_a) :



- 5 dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir le produit de formule (IV) avec un produit de formule (V) :



- 10 dans laquelle X a la signification déjà indiquée, pour obtenir le produit de formule (I) recherché que l'on peut, le cas échéant, salifier.

12. - Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que :

- 15 a) la réaction du produit de formule (II) avec le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide et le cas échéant, en présence d'un agent alcalin ;
 b) le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est le dérivé chloré du chlorure d'acyle ;
 c) la cyclisation du produit de formule (II_a) est effectuée
 20 par chauffage en présence d'un acide ;
 d) la réaction du produit de formule (IV) avec le produit de formule (V) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le toluène et, le cas échéant, en présence d'un agent alcalin.

13. - Procédé selon la revendication 11, pour la préparation
 25 des composés de formule (I), dans laquelle Y représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on réduit les composés correspondant de formule (I), dans laquelle Y représente un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone.

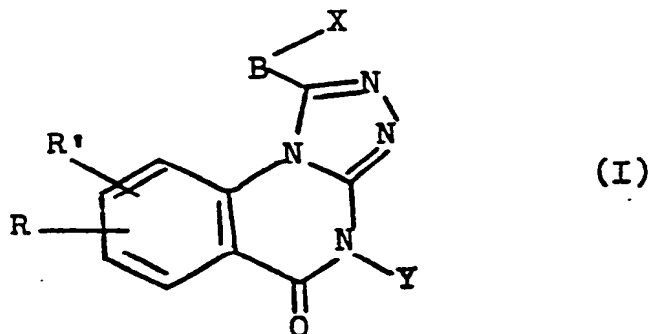
- 30 14. - Médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouvelles triazoloquinazolones telles que définies par la formule générale (I) de la revendication 1, ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15. - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par

0076199

Revendications :

1.- Procédé pour préparer les nouvelles triazoloquinazolones ainsi que leurs sels, répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical nitro,

Y représente _____ un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant 7 ou 8 atomes de carbone,

B représente un groupement $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ou un

radical alcoylène $-(\text{CH}_2)_n-$ dans lequel n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

X représente un groupement $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ -\text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$ dans lequel R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un

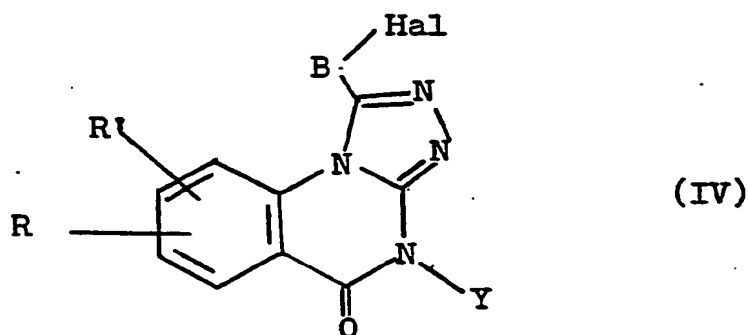
groupement alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, un radical aminoalcoyle, monoalcoyl ou dialcoylaminoalcoyle dans lesquels les groupements alcoyles renferment de 2 à 4 atomes de carbone, un radical pipéridinoalcoyle, morpholinoalcoyle ou pipérazinylalcoyle ou R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un hétérocycle saturé mono ou bicyclique renfermant de 4 à 8 atomes de carbone pouvant être substitué par 1 ou 2 radicaux méthyle, ou pouvant renfermer en outre un atome d'oxygène, de

les nouvelles triazoloquinazolones, telles que définies à la revendication 2, 3 ou 4, ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

16. - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouvelles triazoloquinazolones telles que définies à l'une quelconque des revendications 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

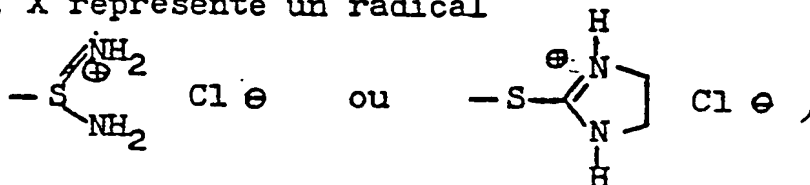
17. - Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 14, 15 ou 16.

18. - A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IV) :

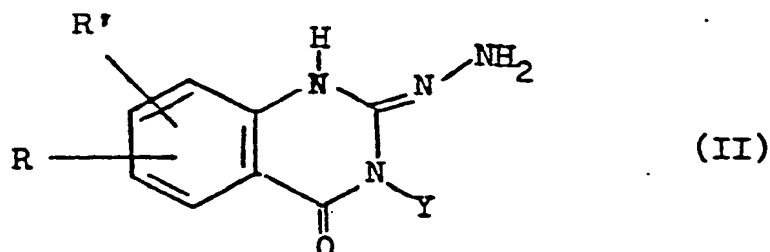


15 dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée.

- soufre et d'azote, ledit atome d'azote pouvant être substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical hydroxycaloyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, ou par un radical alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, ou enfin, X représente un radical



caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :

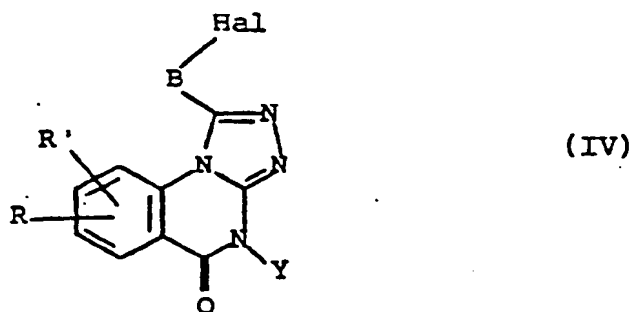


10

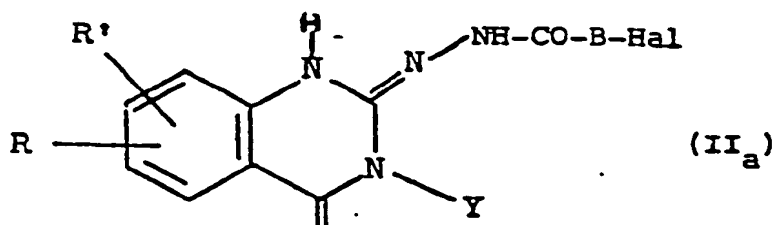
dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, avec le dérivé halogéné d'un halogénure d'acyle de formule (III) :



- 15 dans laquelle Hal et Hal₁ représentent un atome de chlore ou de brome et B a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (IV) :



- 20 dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, le cas échéant, après avoir isolé puis cyclisé le produit intermédiaire de formule (II_a) :



dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir le produit de formule (IV) avec un produit de formule (V) :



5 dans laquelle X a la signification déjà indiquée, pour obtenir le produit de formule (I) recherché que l'on peut, le cas échéant, salifier.

2. - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- a) la réaction du produit de formule (II) avec le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est effectuée au
10 sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide et le cas échéant, en présence d'un agent alcalin;
b) le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est le dérivé chloré du chlorure d'acyle ;
15 c) la cyclisation du produit de formule (II_a) est effectuée par chauffage en présence d'un acide ;
d) la réaction du produit de formule (IV) avec le produit de formule (V) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le toluène et, le cas échéant, en présence d'un agent alcalin.

20 3. - Procédé selon la revendication 1, pour la préparation des composés de formule (I), dans laquelle Y représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on réduit les composés correspondant de formule (I), dans laquelle Y représente un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone.

4. - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un radical méthyle, un
30 radical méthoxy ou un radical nitro,
Y représente un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical allyle, un radical phényle ou benzyle et un composé de formule (III) dans laquelle B représente un radical méthylène
35 ou éthylène.

5. - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle

R et R' représentent un atome d'hydrogène,

40 Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle,

0076199

n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, un composé de formule (III) dans laquelle B représente un radical méthylène ou éthylène et un composé de formule (V) dans laquelle X représente un groupement amino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, pipéridinoéthylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino, morpholino, pipérazin-1-yl, méthyl pipérazin-1-yl, hydroxyéthyl pipérazin-1-yl, phényl-pipérazin-1-yl, éthoxycarbonyl pipérazin-1-yl.

6. - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, un composé de formule (III) dans laquelle B représente un radical méthylène et un composé de formule (V) dans laquelle X représente un groupement pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino.

7. - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent :

- 25. - la 1-pipéridinométhyl-4-éthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- la 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- la 1-pipéridinométhyl-4-isopropyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- 30. - la 1-pipéridinométhyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- la 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino) méthyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- 35. - la 1-pipéridinométhyl-4-allyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.